

M Werner

Mainx 1983

Aus der Kinderklinik der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

Der Palmitinsäure-Stearinsäure-Quotient im Trachealsekret
als Indikator des klinischen Verlaufs bei beatmeten und
mit Schilddrüsenhormonen behandelten Früh- und Neugeborenen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz,
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Michael Werner
aus Frankfurt a. Main

Mainz, 1982

Dr.Dr. M.
Dekan: Prof. Ketterl r

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Schönberger
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Emmrich

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Feb. 1982

Diese Arbeit wurde an der Kinderklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Schönberger durchgeführt. Ihm gilt für die Anregung zu diesen Untersuchungen und die Betreuung während der Arbeit mein besonderer Dank.

Herrn Dr. P. Benes sowie Frau L. Paragnik und Frau J. Weisweiler (Hautklinik Mainz) möchte ich für die Hilfe bei der Bestimmung der Fettsäuren im Trachealsekret danken und Herrn Dr. W. Grimm (Institut für klin. Strahlenkunde) für die Messung von Thyroxin und TSH im Blut.

Inhalt

Abkürzungen

A. Einleitung

B. Patienten und Methodik

1. Patienten
2. Bestimmung des Palmitinsäure-Stearinsäure-Quotienten aus Trachealsekret
3. Bestimmung der Werte von Thyroxin und thyreotropem Hormon
4. Statistische Auswertung der Ergebnisse

C. Ergebnisse

1. Vorkommen von HMD und hypothyreoten Phasen bei Früh- und Reifgeborenen unter T3/T4-Gabe
2. Beziehung der postpartalen Palmitinsäure-Stearinsäure-Quotienten zur Schwangerschaftsdauer
3. Beziehungen zwischen postpartalen P/S-Werten und dem Auftreten der Hyalinen-Membranen-Krankheit
4. Der P/S-Quotient als Parameter für den klinischen Verlauf
 - a. Unterschiedliche Entwicklung des P/S-Wertes bei überlebenden und gestorbenen Kindern
 - b. Der P/S-Quotient als Parameter für den Verlauf des schweren Atemnotsyndroms
 - c. Die Beziehungen zwischen P/S-Quotienten und akuten pulmonalen oder extrapulmonalen Komplikationen

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

Verwendete Abkürzungen

CNP:	Kontinuierlicher negativer Druck (continous negative pressure)
CPAP:	kontinuierlicher positiver Druck in den Luftwegen (continous positive airway pressure)
Fi_{O_2} :	Anteil an O_2 in der Einatemungsluft
HMD:	Hyaline-Membranen-Krankheit (hyaline membrane disease)
(I)RDS:	(idiopathisches) Atemnotsyndrom [(idiopathic) respiratory distress syndrome]
L/S:	Lecithin-Sphingomyelin-Quotient
P/S:	Palmitinsäure-Stearinsäure-Quotient
P_{insp} :	inspiratorischer Druck bei der Beatmung
PEEP:	positiver endexpiratorischer Druck (positive end-expiratory pressure)
SSW:	Schwangerschaftswoche
T_3 :	Trijodthyronin
T_4 :	Thyroxin
TSH:	Thyreoida-stimulierendes Hormon

A. Einleitung

Das Atemnotsyndrom ist bei Frühgeborenen mit einer Mortalität von etwa 10 % heute die häufigste Todesursache (Dudenhausen, 1981). Die Ätiologie, Pathophysiologie und Therapie dieses Krankheitsbildes ist deshalb in den letzten Jahren intensiv untersucht worden. Bis heute ist klar geworden, daß Hypoxie, Acidose und pulmonale Unreife die Entwicklung begünstigen, andererseits haben auch Krankheiten der Mutter wie Diabetes und Hypertonie einen Einfluß auf die Lungenreifung (Yoon et al., 1980, Andrews et al., 1979, Dudenhausen, 1981).

Bereits 1959 wiesen Avery und Mead nach, daß beim Atemnotsyndrom des Neugeborenen ein Mangel an oberflächenaktiven Substanzen (des sogenannten "Surfactant factor") vorliegt. Dies führt zu einem Anstieg der Oberflächenspannung an der Grenzfläche Alveolen-Luft bei der Expiration mit der Folge des Alveolenkollaps. Gluck et al. (1972) zeigten, daß Lecithin wichtigster Bestandteil der oberflächenaktiven Substanz ist, und daß die Entwicklung des Surfactant-Systems von der Funktion der synthetisierenden Enzyme abhängt. Shelley et al. (1979) fanden dann, daß im Trachealsekret unreifer Neugeborener das Mengenverhältnis der Fettsäuren anders ist als bei reifen Neugeborenen und schlossen auf eine veränderte Zusammensetzung der oberflächenaktiven Substanzen. Diese veränderte Zusammensetzung hat in der Mehrzahl der Fälle die Bildung von eosinophilen, hyalinen Membranen zur Folge, die eine Entwicklungsstörung der Alveolen darstellen. Diese werden nicht mehr ventiliert, aber weiter perfundiert, es kommt zu einem intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt (Dudenhausen, 1981).

Besonderes Gewicht wurde in den letzten Jahren, nachdem die obengenannten Befunde über Ätiologie und Pathophysiologie des Atemnotsyndroms bekannt wurden, auf die frühzeitige Diagnose der pulmonalen Unreife und auf Möglichkeiten der Therapie gelegt.

Gluck et al. (1972) fanden, daß das Verhältnis der Phospholipide Lecithin und Sphingomyelin im Fruchtwasser gut mit der Entwicklung der Lungenreife, zumindest in normalen Schwangerschaften, korreliert.

Diese Methode wird inzwischen im Routinebetrieb vieler Kinder- und geburtshilflicher Kliniken angewandt.

Daneben wurden noch eine Reihe weiterer chemischer und physikalischer Verfahren entwickelt, die kindliche Lungenreife zu bestimmen (Doran et al., 1979, Schirar et al., 1975, Diedrich et al., 1981).

Alcindor et al., (1974) und Schirar et al. (1975) zeigten in ihren Untersuchungen, daß die Bestimmung des Quotienten der beiden Fettsäuren Palmitinsäure (16-0) und Stearinsäure (18-0) im Fruchtwasser ein noch besserer Parameter für die Lungenreife darstellt als das L/S-Verhältnis. Bei einem P/S-Quotienten über 5 kommt es nach den Autoren kaum zu einem Atemnotsyndrom post partum. Durch die Bestimmung von L/S und P/S im Fruchtwasser ist es z.B. möglich geworden, den optimalen Zeitpunkt bei vorzeitiger Beendigung von Risikoschwangerschaften festzulegen.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun untersucht werden, ob der P/S-Quotient auch nach der Geburt einen empfindlichen Parameter für den pulmonalen Zustand von beatmeten Neugeborenen darstellt. Dazu wurden die beiden Fettsäuren nach einer Methode von Kohlschütter und Albani (1977) im Trachealsekret bestimmt und es sollten dabei folgende

Fragen geklärt werden: Unterscheidet sich der P/S-Quotient post partum in Abhängigkeit vom Gestationsalter und von der Entwicklung hyaliner Membranen?

Kommt es bei pulmonalen und extrapulmonalen Komplikationen zu einem Abfall des Quotienten, und läßt der Verlauf des P/S-Wertes Schlüsse auf die Prognose des Neugeborenen zu, d.h., ist der Quotient ein empfindlicher Parameter für den klinischen Verlauf dieser Kinder?

Wegen der großen Bedeutung des Atemnotsyndroms in der klinischen Neonatologie wurde in den letzten Jahren intensiv nach Möglichkeiten der Prävention und frühzeitigen Therapie dieses Krankheitsbildes gesucht.

Es zeigte sich, daß CPAP (continuous positive airway pressure) und CNP (continuous negative pressure) bei der Behandlung des Atemnotsyndroms eine positive Wirkung hatten (Alexander et al., 1979, Robertson, 1979).

Damit kann die notwendige Sauerstoffkonzentration in der Einatemungsluft reduziert werden. Wenn CPAP nicht ausreicht, kann mit intermittierender maschineller Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) versucht werden, eine klinische Besserung bei den Patienten zu erreichen (Baum et al., 1981).

Daneben werden verschiedene Pharmaka in der Behandlung des Atemnotsyndroms eingesetzt. So konnte gezeigt werden, daß Corticosteroide sowie der Bromhexinabkömmling Ambroxol und β -Mimetika (bei kurzfristiger Applikation) die Lungenreifung beschleunigen, wenn sie präpartal der Mutter gegeben werden (Caspi et al., 1981, Liedtke u. Schneider, 1981, Löwenberg et al., 1981). Eine weitere Möglichkeit ist die Gabe von künstlichem Surfactant, der Dipalmitylphosphatidylcholin und Phosphoglycerin in einer bestimmten Zusammensetzung enthalten muß (Morley und Bangham, 1981).

Ein interessanter Aspekt in der Behandlung des Atemnotsyndroms folgte aus den Untersuchungen von Cuestas et al. (1976) und Redding und Pereira (1974), die fanden, daß eine Korrelation zwischen dem Krankheitsbild und einem T_4 -Mangel bestand. Andere Autoren bestätigten diese Befunde. Mashiach et al. (1978) applizierten Thyroxin intraamniotisch und konnten damit eine beschleunigte Lungenreifung erreichen. Auch Schönberger et al. (1979, 1981) fanden einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer transitorischen Hypothyreose und dem Atemnotsyndrom. Sie gaben den Frühgeborenen, die intensivmedizinisch behandelt werden mußten, postpartal prophylaktisch Thyroxin-Trijodthyronin, wodurch die Mortalität signifikant gesenkt wurde. Aus diesem Grund erhielten dann alle Kinder in der Universitätskinderklinik Mainz, die wegen eines Atemnotsyndroms beatmet wurden, $T_3 + T_4$ zugeführt.

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kindern sollte nun geklärt werden: Wie ist der klinische Verlauf des Atemnotsyndroms unter Schilddrüsenmedikation, wie oft kommt es zur Bildung hyaliner Membranen, und schließlich gibt es einen Unterschied zwischen Reif- und Frühgeborenen? Während diese Arbeit geschrieben wurde, hat sich jetzt herausgestellt, daß die Hypothyreose in vielen Fällen auf die Verseuchung der Kinder mit jodhaltigen Desinfektionsmitteln zurückgeht (Schönberger, 1981). Die Verwendung dieser Substanzen ist deshalb inzwischen an unserer Klinik so weit wie möglich eingeschränkt worden.

B. Patienten und Methodik

1. Patienten

Es wurden insgesamt 38 Kinder mit einem Gestationsalter von 23-40 SSW untersucht. 7 von ihnen waren reif geboren. Das Gestationsalter wurde als Zeit zwischen der letzten Menstruationsblutung der Mutter und der Geburt, oder wo dies nicht klar war, nach dem Dubowitz-Index (1970) bestimmt.

Von 32 Kindern lag der Apgar-Index (1-5-10 Minuten) vor. Ein Patient erhielt nach Intubation lediglich CPAP (continuous positive airway pressure), die übrigen Säuglinge mußten alle zeitweise maschinell beatmet werden.

22 Kinder entwickelten hyaline Membranen bei Atemnotsyndrom, die bei 4 Patienten Stadium III oder IV (radiologische Einteilung nach Giedion et al., 1975) erreichten. Bei 15 Patienten wurde Stadium I und II und bei 3 Kindern Stadium II bis III diagnostiziert. 3 Neugeborene hatten eine Aspirationspneumonie, ein weiterer eine konnatale Pneumonie. Bei 12 Kindern lag eine postpartale Asphyxie vor, die eine Beatmung erforderlich machte. 8 Patienten starben während des Beobachtungszeitraums.

2. Bestimmung des Palmitinsäure-Stearinsäure-Quotienten aus Trachealsekret

Die Analyse erfolgte nach einer Modifikation der Methode von Kohlschütter und Albani (1977). Das Trachealsekret wurde nach Instillation von 1 ml physiologischer Kochsalzlösung in den Tubus abgesaugt und bis zur Bestimmung

bei 4°C aufbewahrt.

Dann wurde 1 ml des Sekrets mit 2 ml H₂O verdünnt und mit 10 ml Chloroform-Methanol im Verhältnis 2:1 auf einem Vortex-Rührer gemischt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Anschließend wurde 5 min bei 3000 Upm zentrifugiert. Die obere, wäßrige Phase wurde abgesaugt und die organische im Stickstoffstrom getrocknet. Dann wurden 2 ml 0,5 N KOH in Methanol zugeführt und die O-Röhrchen 5 min im Wasserbad bei 80°C erhitzt, um die Glycerophosphatide zu hydrolysieren. Dabei ist darauf zu achten, die obere Hälfte der Röhrchen durch Luftzufuhr kalt zu halten. Nach dem Abkühlen wurden die freien Fettsäuren mit 2 ml 20 %igem Bortrifluorid-Methanol (CH₃O·BF₃) im Wasserbad bei 80°C über 5 min methyliert. Mit 2 ml gesättigter NaCl-Lösung wurden anschließend die kurzkettigen Fettsäuren gefällt. Dann wurden 5 ml Hexan zugegeben und auf einem Vortex-Mischer gut gemischt. 3 ml der Hexanphase wurden abpipettiert und in einem O-Röhrchen bis zur Trockene eingedampft. Die Fettsäuremethylester wurden in 20 µl Hexan aufgenommen und 0,5 - 1 µl der Lösung in den Gaschromatographen injiziert.

Die Chromatographie wurde mit einem Packard model 428 durchgeführt. Die Säule hatte eine Länge von 1,5 m und einen Innendurchmesser von 2 mm (Säulenvolumen 34 ml). Sie war gepackt mit 5 %iger SE 30 auf einem Chromosorb-Träger (80-100 mesh). Die Ofentemperatur betrug 185°C, die Temperatur im Injektionsblock und die des Flammenionisationsdetektors jeweils 240°C. Trägergas war N₂. Alle Messungen wurden doppelt ausgeführt.

Die Identifikation der Peaks von Palmitin- und Stearinsäure erfolgte mit Standards. Nach der Bestimmung der Peakflächen der beiden Fettsäuren wurde der Quotient P/S errechnet. Der Normalwert für den Quotienten beträgt 5.

3. Bestimmung der Werte von Thyroxin und Thyreotropem Hormon

Die Bestimmung von Thyroxin und TSH wurde freundlicherweise von Herrn Dr. W. Grimm (Institut für klinische Strahlenkunde der Universität Mainz) durchgeführt.

Die Blutproben wurden gewonnen, indem Kapillarblut aus der Ferse der Patienten auf Filterpapierkarten des Phenylketonurie-Screening-Programms Rheinland Pfalz (Fa. Schleicher und Schüll, Dassel, BRD) getropft und getrocknet wurde.

Die vorgegebenen Kreise auf den Karten wurden vollständig ausgefüllt (= 10 µl Blut) und je zwei davon für die T₄- und TSH-Bestimmung verwandt.

Thyroxin wurde mit dem Neugeborenen-T₄-Assay der Fa. Biorad (München) und TSH mit dem TSH-Mikro Kit der Fa. Malinckrodt (Dietzenbach) gemessen. Alle Werte einschließlich der Standards und Qualitätskontrollen wurden doppelt bestimmt.

Lag der Wert für T₄ unter 5 µg/100 ml und der des Thyreotropins über 20 µlE/ml, wurde ein Hypothyreoidismus angenommen.

4. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Für die statistische Auswertung wurden folgende Tests angewandt:

1. Der t-Test für unverbundene Stichproben, wenn der Unterschied der Mittelwerte zweier Stichproben auf Signifikanz geprüft wurde;
2. die lineare Regression zur Prüfung der Korrelation zweier Parameter.

C. Ergebnisse

1. Vorkommen von HMD und hypothyreoten Phasen bei Früh- und Reifgeborenen unter T_3/T_4 -Gabe

Von den 38 untersuchten Kindern hatten 7 ein Gestationsalter von mehr als 37 Wochen (Reifgeborene). 17 Patienten wurden zwischen der 23. und 32. und 14 zwischen 33. und 36. Schwangerschaftswoche geboren. Die Verteilung des Gestationsalters zeigt Abb. 1.

Alle beatmeten Neugeborenen erhielten post partum Thyroxin und Trijodthyronin, zunächst in einer Dosis von 25-50 $\mu\text{g } T_4$ und 5-10 $\mu\text{g } T_3$ pro Tag. Die weitere Dosierung richtete sich dann nach den gemessenen Werten von T_4 und TSH im Blut.

22 Kinder entwickelten unter Schilddrüsenhormongabe hyaline Membranen von Stadium I bis IV. Die Einteilung erfolgte röntgenologisch nach Giedion et al. (1975). Im Schweregrad der Hyalinen-Membranen-Krankheit (HMD) unterschieden sich dabei die frühgeborenen von den reifen Kindern signifikant, nicht dagegen die beiden Gruppen von Frühgeborenen untereinander (Tab. 1).

8 der 38 untersuchten Patienten starben, 12 dieser 38 Neugeborenen hatten dauernd oder vorübergehend, d.h. länger als einen Tag, zu niedrige Thyroxinwerte ohne gleichzeitige TSH-Erhöhung. 7 dieser Kinder überlebten. Bei allen diesen Kindern kam es zu einer Normalisierung der Werte, ohne daß die Hormondosis erhöht wurde. Von den 8 verstorbenen Patienten (darunter 7 Frühgeborene) zeigten 5 trotz T_3/T_4 -Medikation prä mortal hypothyreote T_4 -Werte. Darunter war ein Kind, das von Geburt an über einen Monat zu niedrige T_4 -Spiegel ohne

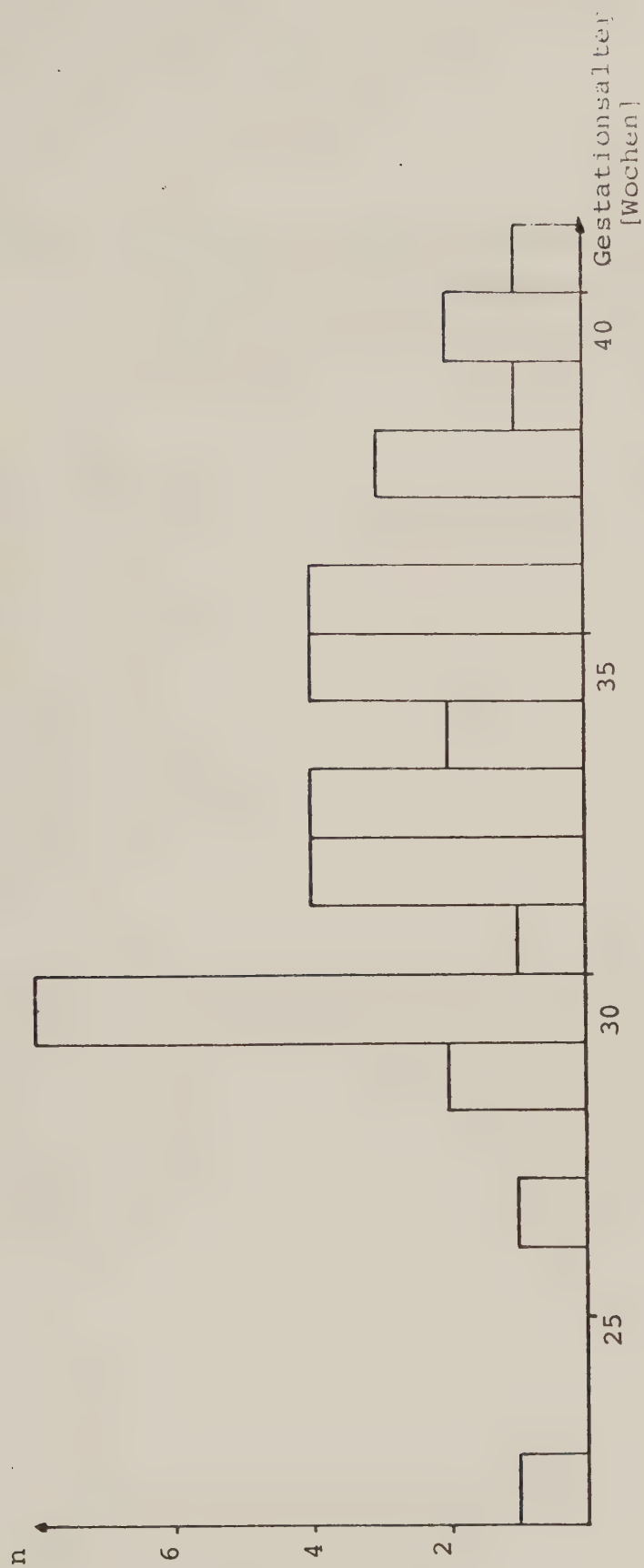


Abb. 1: Verteilung des Gestationsalters der untersuchten Kinder

Tab. 1: Vorkommen hyaliner Membranen bei Früh- und Reifgeborenen in Abhängigkeit vom Gestationsalter (die Stadieneinteilung der HMD erfolgte radiologisch nach Giedion et al., 1975)

Gestationsalter	38.-41. SSW = Reifgeborene	33.-36. SSW	23.-32. SSW
Anzahl der Kinder	7	14	17
HMD-Stadium (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung aller Kinder einer Gruppe)	0,14 $\pm$ 0,38	1,11 $\pm$ 1,10	1,79 $\pm$ 1,36

Beide Frühgeborenengruppen hatten signifikant höhere Werte und damit im Mittel eine schwerere HMD als die reifgeborenen Patienten ($p < 0,05$ für die Kinder mit 33.-36. SSW und $p < 0,005$ für die mit 23.-32. SSW). Zwischen den Frühgeborenen ließ sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Schweregrads der HMD feststellen.

TSH-Erhöhung hatte. Bei einem Neugeborenen normalisierte sich die T₄-Konzentration einen Tag vor dem Exitus, nachdem die doppelte Dosis an Schilddrüsenhormonen gegeben wurde.

2. Beziehung der postpartalen Palmitinsäure- Stearinsäure-Quotienten zur Schwangerschaftsdauer

Es wurde bei den Kindern untersucht, ob die Höhe des P/S-Quotienten postpartal von der Schwangerschaftsdauer abhängt. Da die P/S-Werte unmittelbar postpartal zum Teil zu stark streuten, wurde der Mittelwert der ersten drei Bestimmungen (48 bis maximal 72 Stunden nach der Intubation) für die Untersuchungen zu Grunde gelegt.

Es zeigte sich, daß die P/S-Quotienten der beiden Gruppen von Frühgeborenen und der Reifgeborenen sich nicht signifikant unterschieden (Abb. 2). Der Korrelationskoeffizient zwischen P/S-Wert und Schwangerschaftsdauer betrug lediglich 0.15. Auch dann, wenn nur die Kinder berücksichtigt wurden, die innerhalb 24 Stunden post partum intubiert worden waren, ließ sich keine bessere Übereinstimmung zwischen P/S-Quotienten und Gestationsalter erkennen.

3. Beziehung zwischen postpartalen P/S-Werten und dem Auftreten der Hyalinen-Membranen-Krankheit

Zwischen den Neugeborenen ohne oder mit geringgradiger Ausbildung von hyalinen Membranen (Stadium 0-I nach Giedion et al.) und denen mit mittelgradiger bis schwerer HMD (Grad II-IV) besteht ein signifikanter Unterschied der postpartalen P/S-Quotienten (Tab. 2). Dabei hatte die erste Gruppe im Mittel einen Wert von über 5 bei allerdings beträchtlicher SD von $\pm 1,63$. Der Quotient der Kinder mit HMD Grad II bis IV lag dagegen im Durchschnitt unter 5.

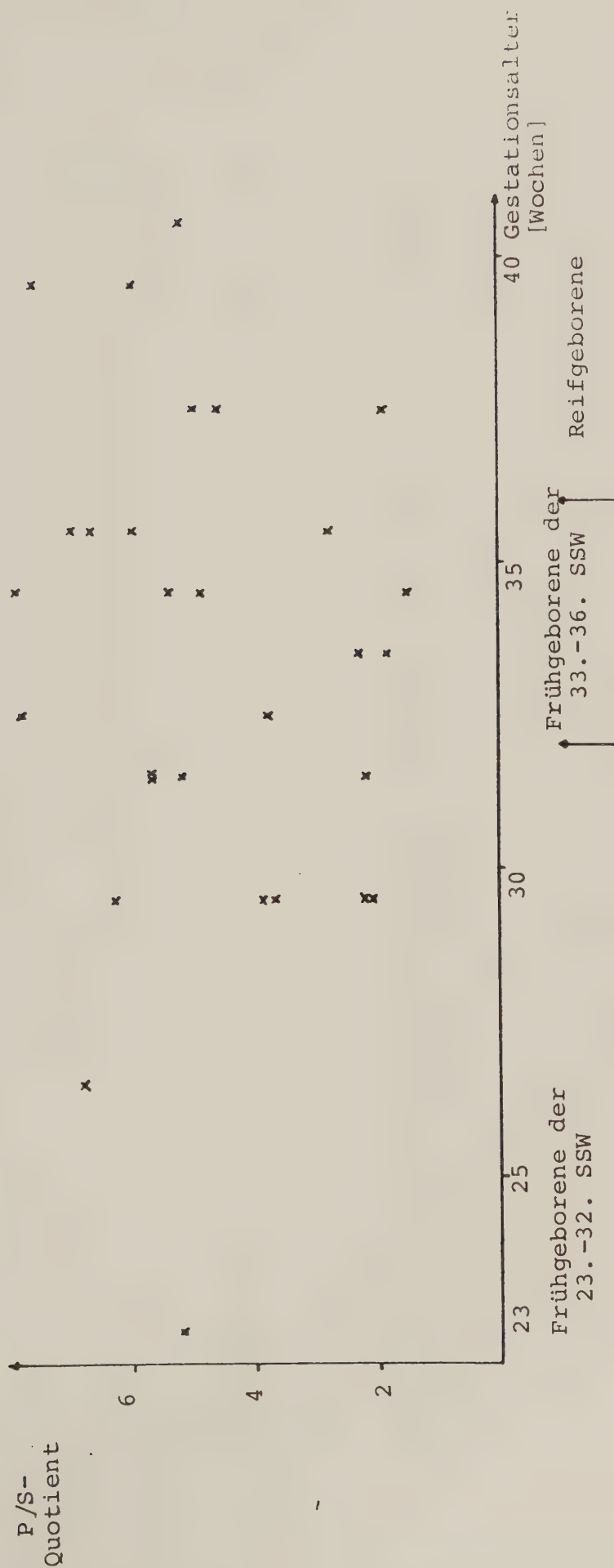


Abb. 2: Postpartale P/S-Werte in Beziehung zum Gestationsalter, soweit die P/S-Werte vorliegen. Die beiden Gruppen von Frühgeborenen unterscheiden sich nicht signifikant von den Reifgeborenen in der Höhe des P/S-Quotienten. Der Korrelationskoeffizient r zwischen P/S und Gestationsalter betrug 0,15.

Tab. 2: Der postpartale P/S-Quotient im Trachealsekret von Neugeborenen mit unterschiedlichen Stadien der HMD.

	Neugeborene mit hyalinen Membranen		Neugeborene mit hyalinen Membranen	
	Stadium 0-I		Stadium II-IV	
n	13		16	
P/S (Mittelwert $\pm$ SD)	5,65 $\pm$ 1,63		4,23 $\pm$ 1,91	

Neugeborene, die eine mittelgradige bis schwere HMD (Stadium II-IV) entwickelten, hatten post partum signifikant niedrigere P/S-Werte ($p < 0,05$).

4. Der P/S-Quotient als Parameter für den klinischen Verlauf

a. Unterschiedliche Entwicklung des P/S-Wertes bei überlebenden und gestorbenen Kindern

Von den 26 Kindern, deren P/S-Quotienten berücksichtigt werden konnten, (s. Tab. 3) verstarben 5. Diese Kinder unterschieden sich nach der Intubation zunächst nicht signifikant in ihren Werten von den Überlebenden (Tab. 3), der Wert von P/S in den ersten 3 Tagen lag bei diesen fünf Patienten im Mittel noch etwas über dem der übrigen Kinder ($\bar{x} = 5,16$ gegenüber 4,41).

Auch der inspiratorische Beatmungsdruck (P_{insp}) und der prozentuale Anteil von O_2 in der Einatemungsluft (Fi_{O_2}) als Parameter für den klinischen Zustand der Kinder unterschieden sich bei gestorbenen und überlebenden Neugeborenen nicht wesentlich (Tab. 3).

Dagegen war die Differenz zwischen den P/S-Werten der 5 gestorbenen Kinder prämortal (Mittelwert aus den drei letzten Messungen) und der überlebenden Neugeborenen vor der Extubation hochsignifikant.

Nur eines der 5 verstorbenen Kinder hatte bereits post partum einen P/S-Quotienten unter 5, bei den anderen fiel er erst prämortal unter diesen Wert. Bei diesen 5 Patienten nahm der P/S-Quotient im Mittel von 5,16 auf 2,68 ab (Tab. 3).

Das Neugeborene, das bereits post partum einen P/S-Wert von unter 5 hatte, mußte von Beginn an bis zum Tode mit hohem Fi_{O_2} (meist 100 %) und hohen Drucken beatmet werden.

Bei den fünf gestorbenen Kindern stieg während des Beatmungszeitraums P_{insp} im Mittel von 23 ± 11 auf 42 ± 13 cm H_2O und Fi_{O_2} von 50 ± 29 % auf 100 % O_2 (Tab. 3).

Tab. 3: Entwicklung des postpartalen P/S-Quotienten, des inspiratorischen Beatmungsdruckes P_{insp} und des O_2 -Anteils in der Einatemungsluft (Fi_{O_2}) bei im Beatmungszeitraum gestorbenen und bei überlebenden Kindern

verstorbene Patienten (n = 5)			
	postpartale Werte	prämortale Werte	Differenz
P/S	5,16 $\pm$ 2,18	2,68 $\pm$ 1,29	nicht signifikant (zu kleine Fallzahl)
Fi_{O_2} [%]	50 $\pm$ 29	100 $\pm$ 0	p < 0,005
P_{insp} [cm H ₂ O]	23 $\pm$ 11	42 $\pm$ 13	p < 0,05
überlebende Patienten (n = 21)			
	postpartale Werte	Werte vor der Extubation	
P/S	4,41 $\pm$ 1,96	5,31 $\pm$ 1,82	nicht signifikant
Fi_{O_2}	55 $\pm$ 20	28 $\pm$ 4	p < 0,005
P_{insp} [cm H ₂ O]	22 $\pm$ 6	16 $\pm$ 3	p < 0,005

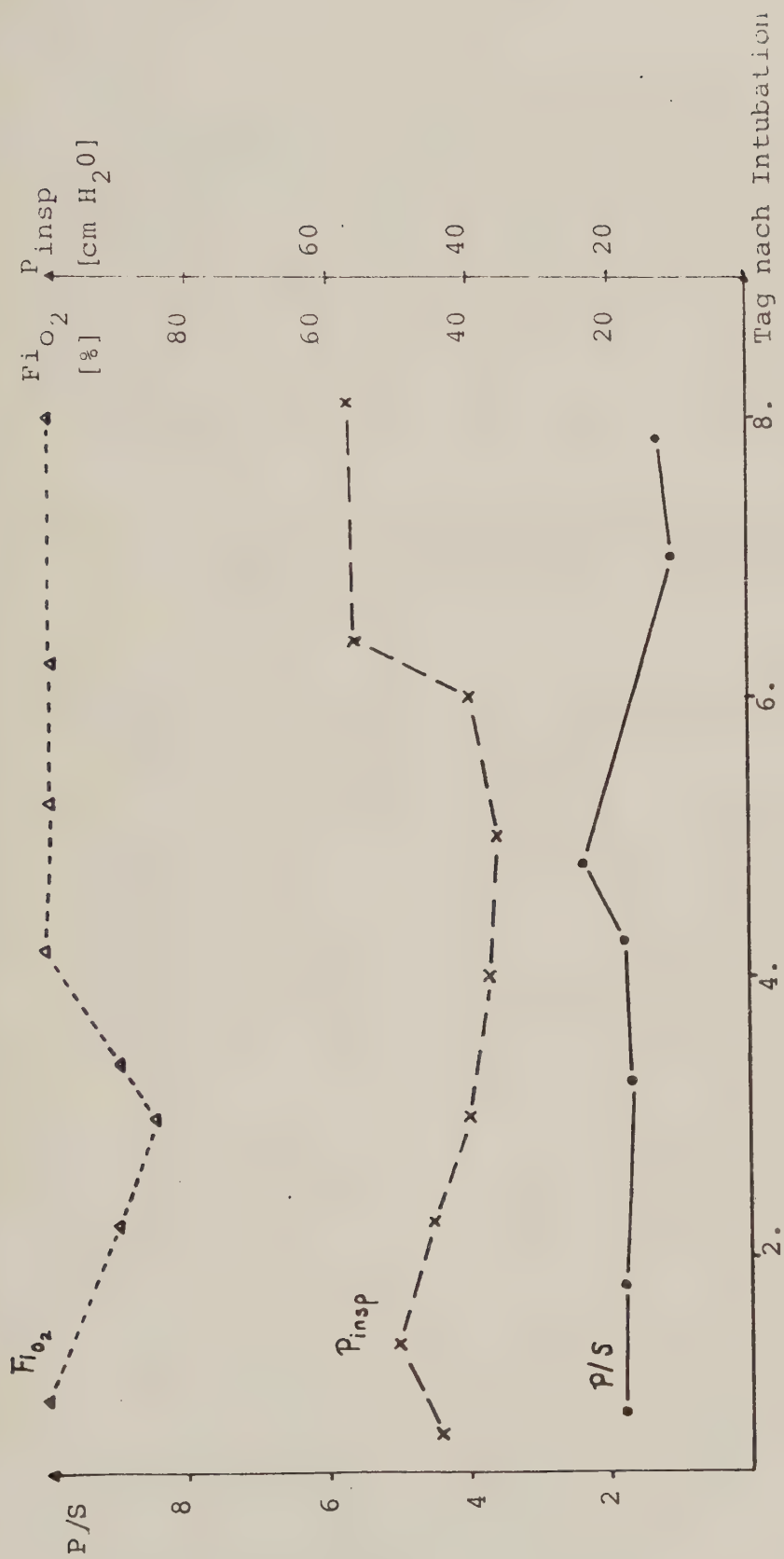
Post partum unterschieden sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich P/S, Fi_{O_2} und P_{insp} nicht.
Am Ende des Beatmungszeitraum war der Unterschied bei den drei Parametern dagegen hochsignifikant
(p < 0,01).

Der P/S-Quotient der überlebenden Kinder fiel nur in einem Fall auf einen Wert unter 5, von 5,7 auf 4,1. Bei 5 weiteren Patienten war demgegenüber ein Anstieg auf über 5 zu beobachten. Parallel dazu konnten am Beatmungsgerät der durchschnittliche P_{insp} und Fi_{O_2} sowohl dieser Kinder als auch der überlebenden insgesamt signifikant reduziert werden (Tab. 3). Die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten bei allen 29 Neugeborenen ergab postpartal zwischen P/S und Fi_{O_2} $r = 0,56$ und zwischen P/S und P_{insp} $r = 0,62$.

b. Der P/S-Quotient als Parameter für den Verlauf des schweren Atemnotsyndroms

Von den Kindern mit schwerer Hyaline-Membranen-Krankheit starb eines (mit HMD Stadium III).

Es wurde in der 34. SSW geboren und wegen postpartaler Asphyxie intubiert. Den Verlauf des P/S-Quotienten, von inspiratorischem Beatmungsdruck P_{insp} und Sauerstoffanteil der Einatemungsluft Fi_{O_2} zeigt Abb. 3. Die Messungen des P/S-Wertes in den ersten vier Tagen ergaben Werte von 1,7 - 1,8. Am fünften Tag stieg er auf 2,4. Gleichzeitig konnte P_{insp} von 50 cm H_2O am zweiten Tag post partum bis auf 36 cm H_2O reduziert werden. Innerhalb der beiden nächsten Tage verschlechterte sich der klinische Zustand wieder, es mußte mit stärkerem Druck-max. 57 cm H_2O - und höherem Fi_{O_2} - bis 100 % - beatmet werden. Der P/S-Quotient fiel wieder auf 1,1 ab. Am nächsten Tag verstarb das Kind dann in einer metabolischen Acidose mit einem P/S-Wert von 1,4.



↑
Exitus letalis

Abb. 3: P/S-Quotient, inspiratorischer Beatmungsdruck und O_2 -Anteil in der Einatemungsluft bei einem letal verlaufenden schweren Atemnotsyndrom (HMD-Stadium III). P/S blieb während des Beatmungszeitraums ständig unter 2,5 und P_{insp} über 35 cm H_2O , zwischenzeitlich geringer P/S-Anstieg und Reduktion von P_{insp} und Fi_{O_2} .

In Abb. 4 ist dagegen der nicht letale Verlauf bei einem Frühgeborenen der 34. SSW mit schwerer Acidose, postpartaler Transfusion und HMD Stadium II-III dargestellt. Der P/S-Wert betrug nach Intubation am zweiten Tag p.p. 2,5, fiel am 3. Tag auf 1,6 ab und stieg über 3,3 und 5,2 bis auf 6,0 am 6. Tag. Dieser Anstieg korreliert sehr gut mit der klinischen Besserung und der damit möglichen Reduktion von Fi_{O_2} und P_{insp} .

c. Die Beziehungen zwischen P/S-Quotienten und akuten pulmonalen oder extrapulmonalen Komplikationen

Im folgenden soll an einigen Beispielen gezeigt werden, wie sich pulmonale und extrapulmonale Komplikationen auf die P/S-Werte auswirkten.

In Abb. 5 ist der Verlauf bei einem Kind dargestellt, das in der 32. SSW geboren wurde. Es wurde wegen Asphyxie am 4. postpartalen Tag intubiert. Die P/S-Werte lagen zunächst noch über 5. Im weiteren Verlauf kam es dann zu einem Spannungspneumothorax und einige Tage später zu einer Verbrauchskoagulopathie mit Thrombozytenabfall. In den folgenden Tagen fiel der P/S-Quotient langsam auf Werte unter 2,5 ab, bis das Kind an seinen Komplikationen am 22. Tag post partum verstarb.

Abb. 6 zeigt den Verlauf bei einem Frühgeborenen, das in der 35. SSW wegen intrauteriner Asphyxie durch Sectio caesarea entbunden wurde. Wegen einer rupturierten Omphalozele mußte das Kind am nächsten Tag operiert werden. Der postoperative Zustand war zunächst stabil und am 6. Tag konnte der Patient extubiert werden. Die P/S-Werte lagen bis dahin immer über 5. Nach 3 Wochen kam es dann zu einem Bridenileus und in der Folge zu einer Verschlechterung der Atmung, sodaß erneut intubiert werden mußte.

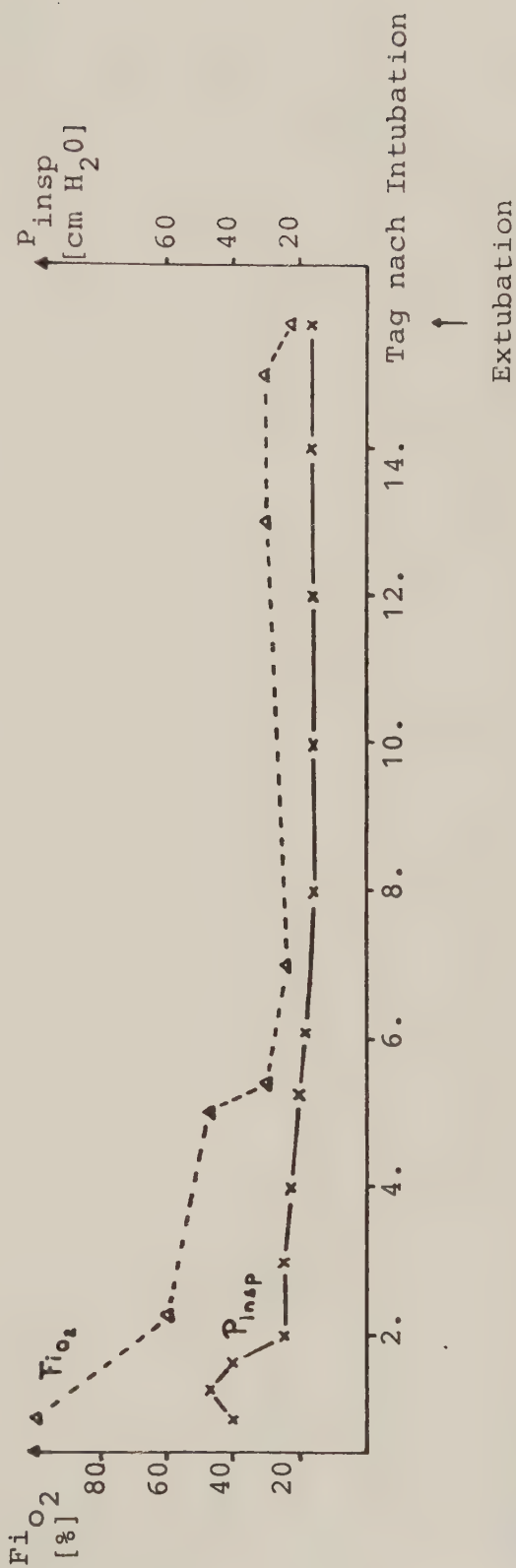
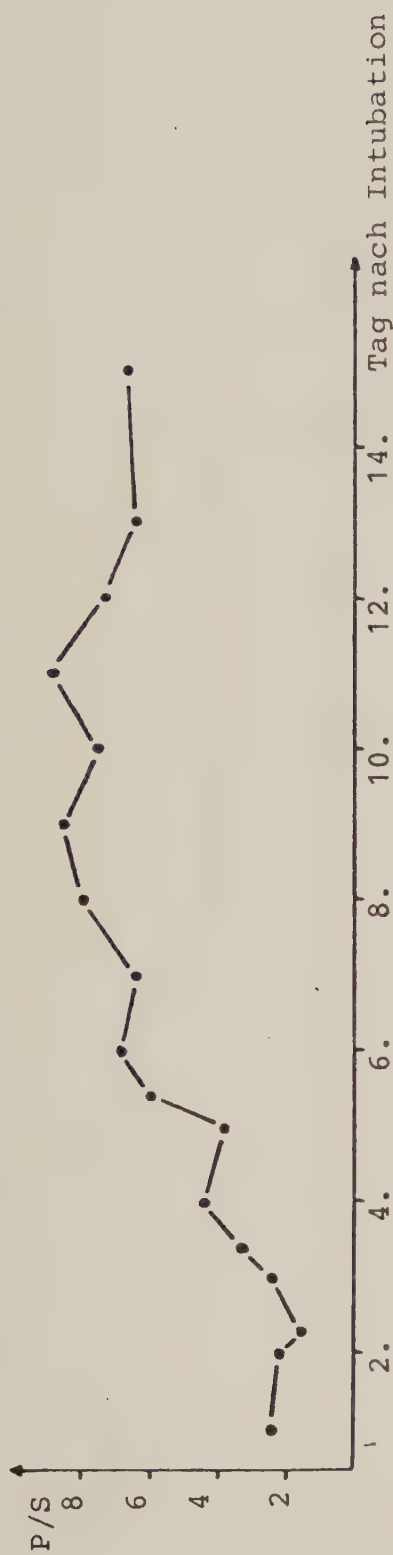


Abb. 4: P/S-Quotient, P_{insp} und Fi_{O_2} bei einem nicht letal verlaufenden schweren Atemnotsyndrom (HMD-Stadium II-III). Mit der Besserung des klinischen Zustandes kam es zu einem schnellen Anstieg von P/S auf Werte über 5.

P/S

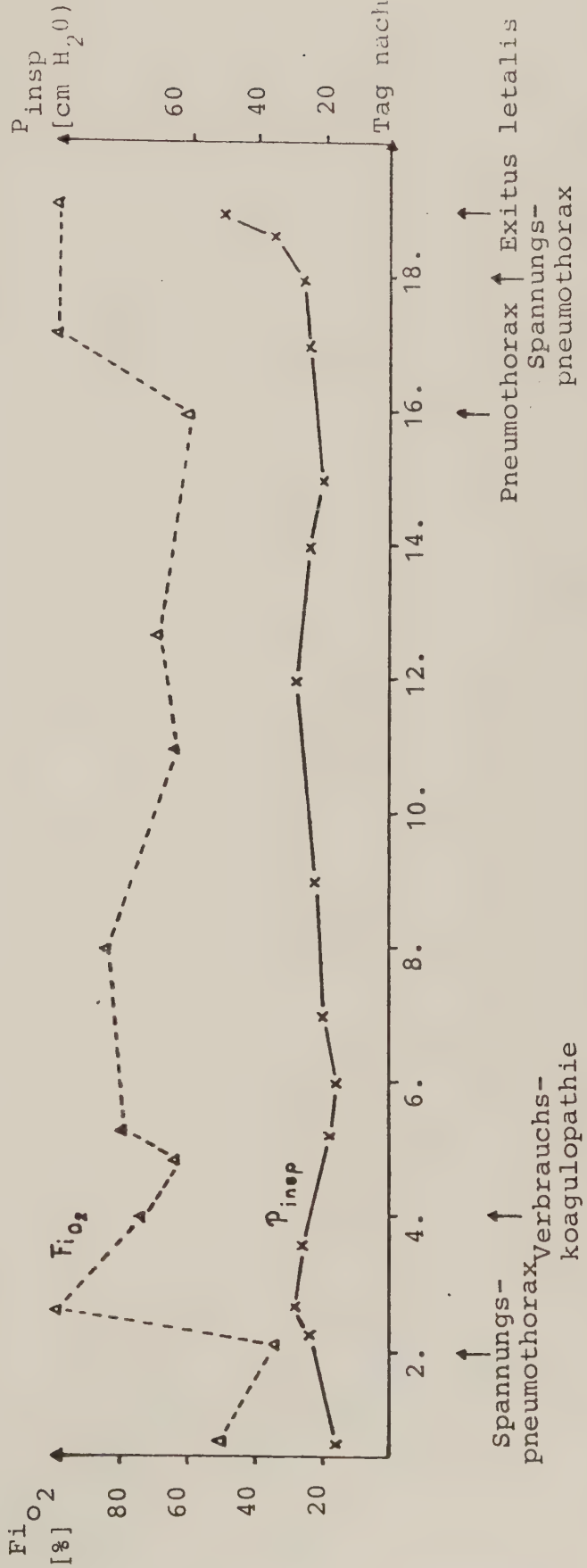
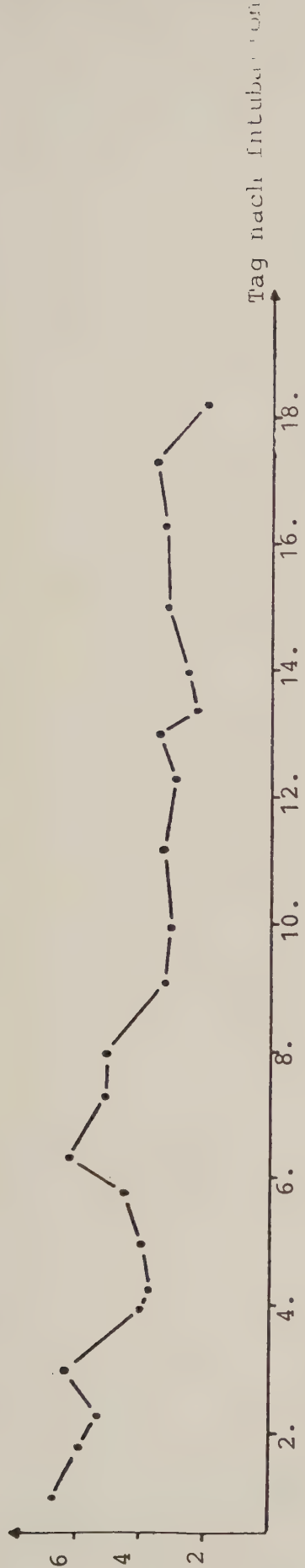


Abb. 5: P/S, Fi_{O_2} und P_{insp} im Verlauf eines letalen Atemnotsyndroms mit pulmonalen und extrapulmonalen Komplikationen.

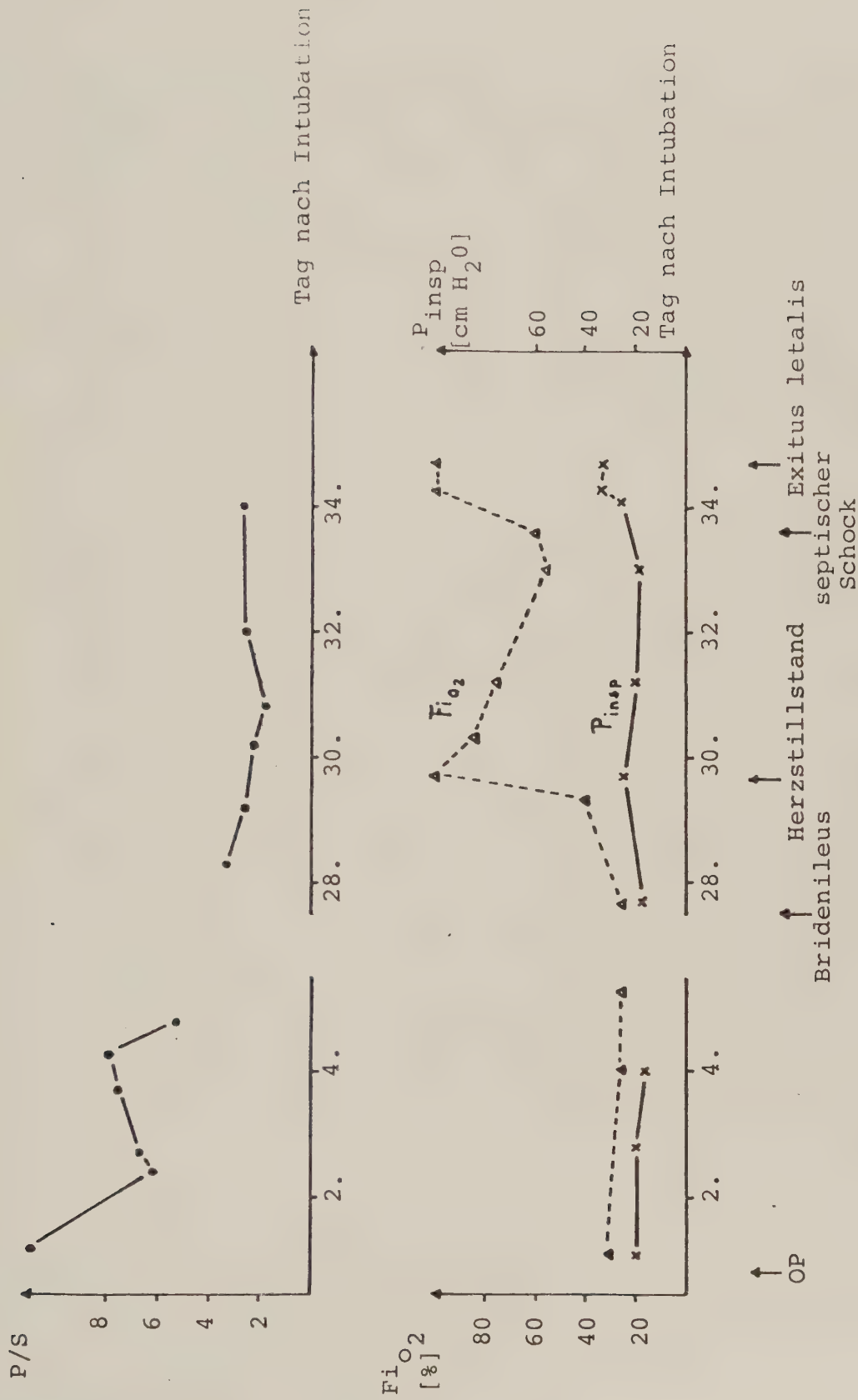


Abb. 6: P/S-Quotient, Fi_{O_2} und P_{insp} bei einem Kind mit primär extrapulmonaler Komplikation (Bridenileus nach Operation einer Omphalozele).

Der P/S-Quotient betrug nun nur noch 3,4 und blieb niedrig bis zum Exitus, der nach Staphylokokkensepsis einige Tage später eintrat. Bei einem anderen Frühgeborenen, das in der 32. SSW geboren wurde, mußte wegen eines Atemnotsyndroms (röntgenologisch HMD Stadium II) intubiert werden. Auch hier lag der P/S-Quotient zunächst noch über 5 (Abb. 7). Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine abszedierende Pneumonie, an der das Kind am 7. Tag verstarb. Der P/S-Wert war zu diesem Zeitpunkt auf 1,5 gefallen.

Abb. 8 zeigt schließlich einen Fall, in dem das Neugeborene wegen einer rechtsseitigen konnatalen Pneumonie beatmet wurde. Der P/S-Quotient war postpartal 1,2. Während sich der klinische Zustand besserte und P_{insp} und Fi_{O_2} reduziert werden konnten, stieg auch der P/S-Wert bis zum 10. Tag auf über 5 an. Das Kind konnte nach 26 Tagen extubiert werden. Eine ähnliche Entwicklung von P/S-Quotienten und Beatmungsparametern bei einem anderen Kind ist in Abschnitt 4 b und Abb. 4 dargestellt. Der Verlauf in Abb. 9 soll als Beispiel für die Fälle stehen, bei denen es unter Beatmung wegen eines Atemnotsyndroms sehr schnell zu einer klinischen Besserung kam. Es traten hier während der Intubation keine Komplikationen auf. Der P/S-Quotient lag post partum über 5 und fiel während der Beatmungszeit auch nicht wesentlich ab.

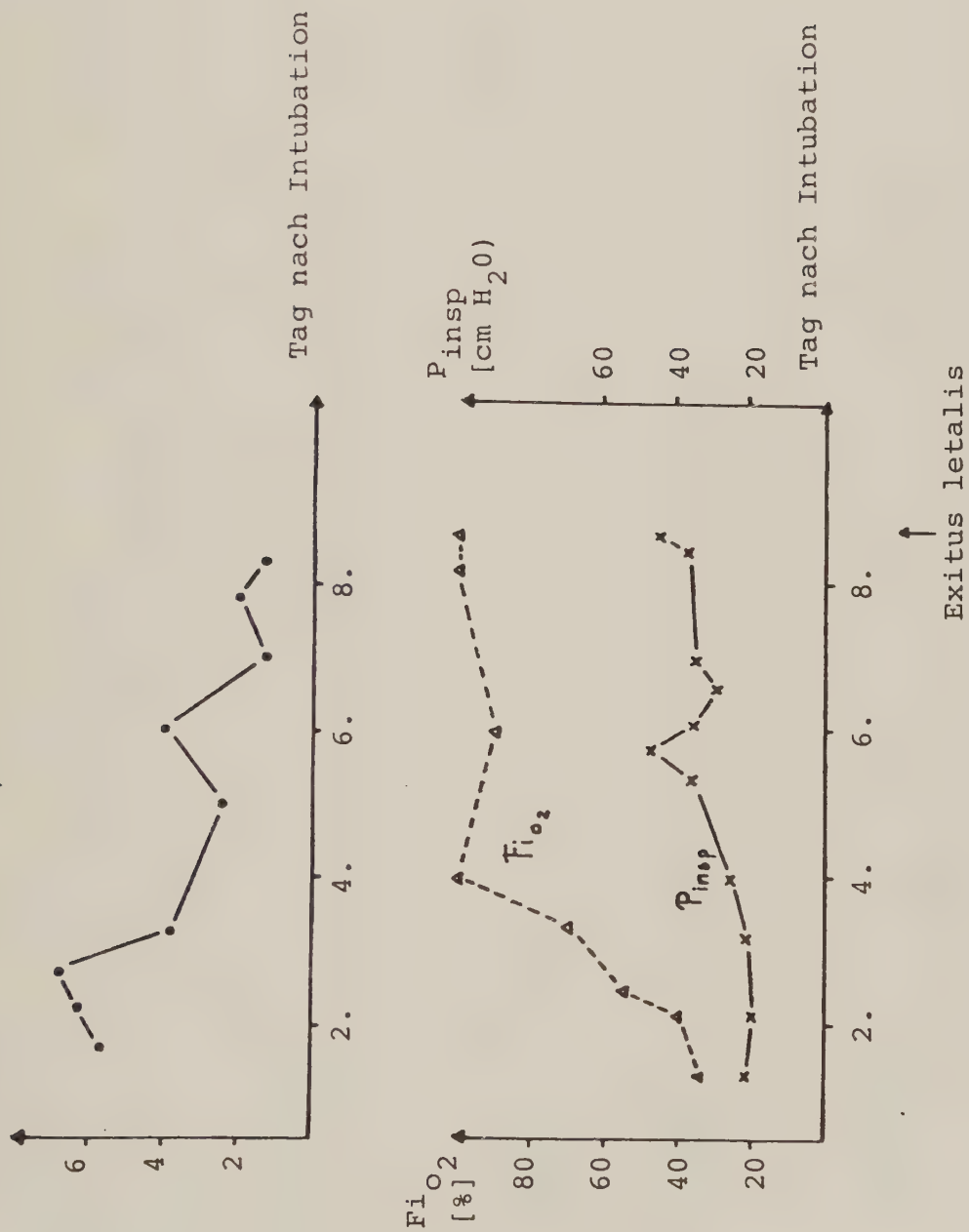


Abb. 7: P/S-Quotient, Fi_{O_2} und P_{insp} bei einem Atemnotsyndrom mit Entwicklung einer abszedierenden Pneumonie. Die Verschlechterung des klinischen Zustandes ist mit einem starken Abfall des P/S-Wertes verbunden.

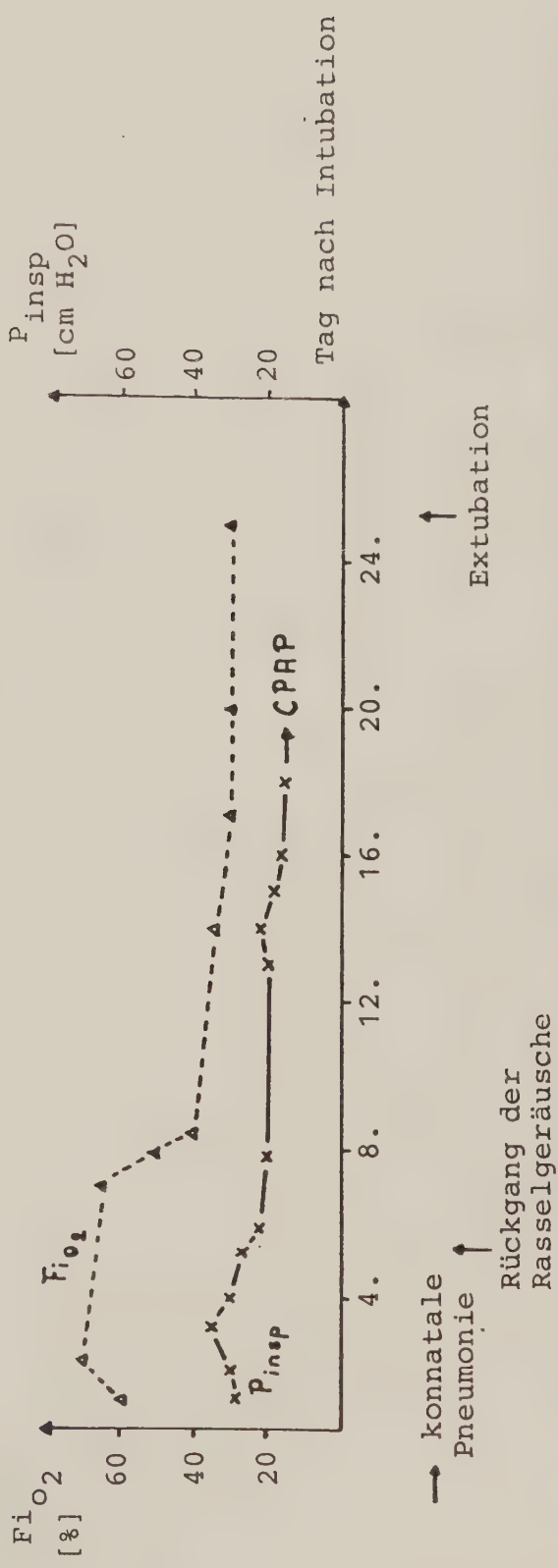
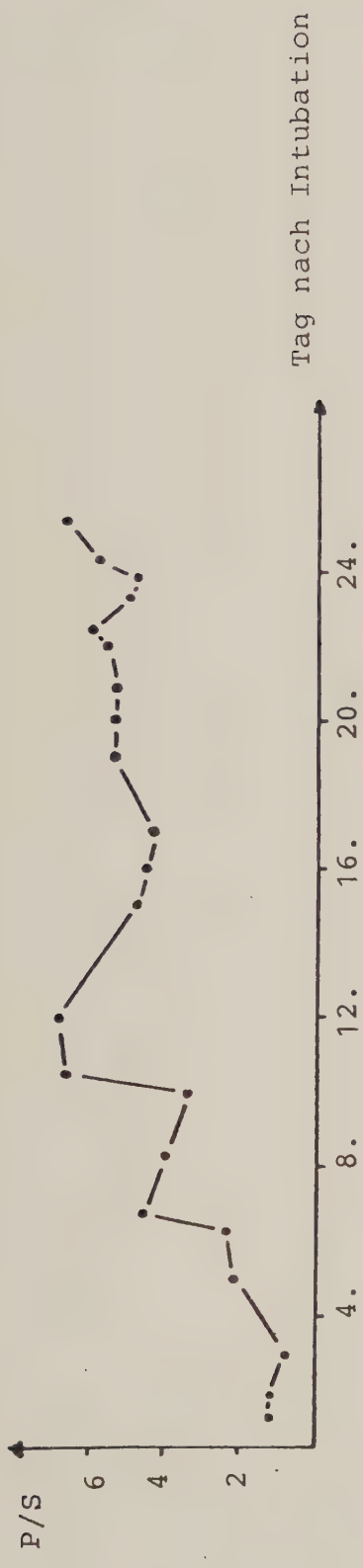


Abb. 8: P/S, F_{iO_2} und P_{insp} bei einem Neugeborenen mit konnataler Pneumonie.
 Der klinischen Besserung geht der Anstieg des P/S-Quotienten auf Werte über 5 parallel.

P/S

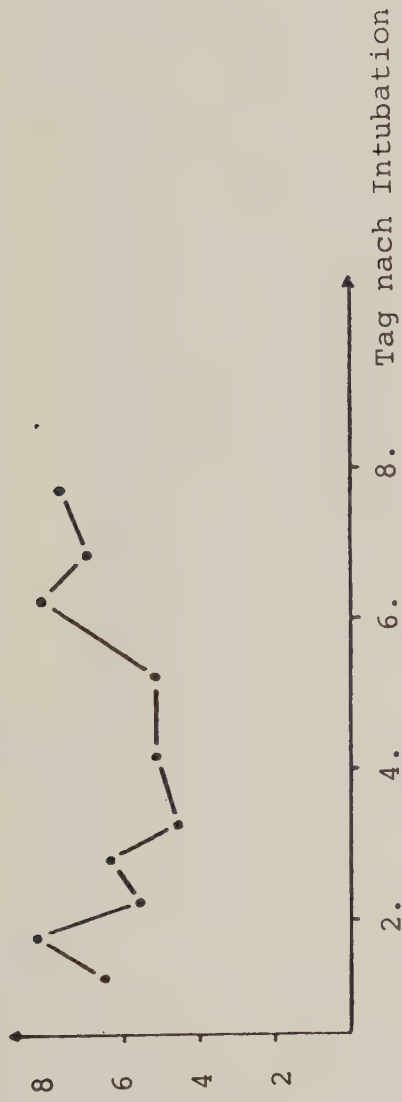


Abb. 9: P/S, Fi_{O_2} und P_{insp} beim komplikationslosen Verlauf eines Atemnotsyndroms, bei dem es zu einer sehr schnellen klinischen Besserung kam. Der Wert des P/S-Quotienten lag im Beatmungszeitraum mit einer Ausnahme immer über 5.

D. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an 38 Reif- und Frühgeborenen durchgeführt, die in der Kinderklinik der Universität Mainz wegen respiratorischer Insuffizienz intubiert und beatmet wurden.

Alle Patienten erhielten prophylaktisch Thyroxin und Trijodthyronin, nachdem in verschiedenen Arbeiten der letzten Jahre gezeigt wurde, daß Kinder mit einem Atemnotsyndrom signifikant häufiger einen hypothyreoten Stoffwechsel haben als solche ohne RDS (Redding and Pereira, 1974; Cuestas et al., 1976; Jacobson et al., 1979; Klein et al., 1979). Schönberger et al. (1981) fanden, daß durch die postpartale Applikation von T_3 und T_4 die Letalität des Atemnotsyndroms gesenkt werden kann. Eine transitorische Hypothyreose trat bei den behandelten Kindern nicht mehr auf. Diese Befunde stimmen mit den vorliegenden, eigenen Ergebnissen überein. Von den 38 untersuchten Patienten hatten 12 vorübergehend erniedrigte T_4 -Werte, aber keines einen pathologisch erhöhten TSH-Spiegel. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, daß für die Hypothyreose der Neugeborenen in vielen Fällen iatrogene Ursachen, wie die Verwendung von jodierten Kontrastmitteln und vor allem von jodhaltigen Desinfektionsmitteln verantwortlich sind (s.a. Einleitung, Schönberger, 1981). Es fiel auf, daß bei 5 von 8 verstorbenen Kindern die Thyroxinkonzentration prämortal stark abgefallen war. Schönberger et al. (1979) untersuchten die Schilddrüsen von 2 gestorbenen Neugeborenen mit Atemnotsyndrom histologisch. Dabei zeigte sich, daß die Organe kein Kolloid mehr speicherten. Ob der T_4 -Abfall im Blut auf eine gestörte Synthese des Hormons oder seine beschleunigte

Umsetzung zurückzuführen ist, blieb allerdings offen. In der vorliegenden Untersuchung sollte weiterhin geklärt werden: Ist der Quotient aus den Konzentrationen der beiden gesättigten Fettsäuren Palmitinsäure und Stearinsäure im Trachealsekret mit der Schwangerschaftsdauer und im Verlauf der Beatmung mit den klinischen und radiologischen Befunden korreliert?

Alcindor et al. (1974) und Schirar et al. (1975) hatten zeigen können, daß der Wert dieses Quotienten im Fruchtwasser eng mit dem Gestationsalter und damit indirekt der Lungenreife verbunden ist. Ihre Ergebnisse wurden von Kohlschütter und Albani (1977) mit einer vereinfachten Bestimmungsmethode der beiden Fettsäuren bestätigt. In unseren eigenen Untersuchungen an Trachealsekret konnte dagegen keine Korrelation des P/S-Wertes mit der Schwangerschaftsdauer gefunden werden. Auch bei Kindern, die vor der 30. Woche geboren worden waren, wurden bereits Werte über 5 gemessen. Dies läßt den Schluß zu, daß der P/S-Quotient im Trachealsekret postpartal noch von anderen Faktoren als dem Gestationsalter abhängig ist. So zeigte Obladen, daß z.B. vorzeitiger Blasensprung und chronische vaginale Blutungen die Lungenreifung des Foeten beschleunigen. Er konnte nachweisen, daß die Werte des Lecithin-Sphingomyelin-Quotienten im Trachealsekret postpartal nicht immer mit der Schwangerschaftsdauer korreliert ist (Obladen und Gluck, 1977; Obladen 1978).

Im Gegensatz zum Gestationsalter war bei unseren Patienten ein Zusammenhang zwischen den P/S-Werten nach der Geburt und der Ausbildung hyaliner Membranen zu erkennen. Neugeborene, bei denen radiologisch eine mittelgradige bis schwere Hyaline-Membranen-Krankheit diagnostiziert wurde, hatten signifikant niedrigere P/S-Quotienten

gehabt als Kinder ohne oder mit leichter HMD. Shelley et al. (1979) untersuchten ebenfalls Kinder mit und ohne HMD und fanden, daß die Neugeborenen mit hyalinen Membranen niedrigere Palmitin- und höhere Stearinsäurekonzentrationen im Trachealsekret aufwiesen als Kinder ohne Atemnotsyndrom, und zwar unabhängig vom Gestationsalter.

Es zeigten sich bei unseren Patienten allerdings auch größere interindividuelle Schwankungen, die eine Voraussage, ob ein Kind hyaline Membranen entwickeln wird, anhand der postpartalen P/S-Werte nicht zuverlässig zuläßt.

Den größten Wert besitzt der P/S-Quotient als Indikator für den klinischen Verlauf des Atemnotsyndroms, mit dem er parallel geht.

So mußten die Kinder, die unter der Beatmung starben, prä mortal nicht nur mit höherem inspiratorischem Druck und Sauerstoffanteil beatmet werden, sondern sie zeigten auch einen deutlichen Abfall des P/S-Wertes. Davon war nur ein Kind ausgenommen, dessen P/S-Quotient bereits postpartal sehr niedrig lag.

Umgekehrt zeigten die Neugeborenen, die nach der Geburt einen niedrigen P/S-Wert hatten, bei Besserung des klinischen Zustandes einen signifikanten Anstieg des Quotienten. Dabei war aber zu beobachten, daß der P/S-Wert nicht in allen Fällen innerhalb der ersten drei Tage nach Intubation und Beatmung anstieg, wie Obladen bei seinen Untersuchungen für Lecithin fand, sondern nur von einer Besserung des klinischen Zustands abhängt (s. Abb. 8 und 9).

Durch schwere, akute pulmonale und extrapulmonale Komplikationen kam es zu einem Abfall des P/S-Quotienten. Dies bestätigt frühere Ergebnisse der Mainzer Arbeitsgruppe,

die in die gleiche Richtung gehen (Brand et al., 1981). Nach Obladen (1978) hemmen Acidose und Schock die Enzyme, die die Bestandteile des oberflächenaktiven Systems der Alveolen synthetisieren. Diese Inhibition könnte für die veränderte Zusammensetzung der Fettsäuren im Trachealsekret und damit für den Abfall des P/S-Quotienten bei schwerem Atemnotsyndrom und akuten pulmonalen Komplikationen verantwortlich sein. Einen weiteren, hierbei wirksamen Faktor scheint das interstitielle Ödem darzustellen, das auftreten kann und zu einer lokalisierten Nekrose mit Untergang der Surfactant-produzierenden Zellen führt (Wigglesworth, 1979). Inwieweit Synthese und Sekretion der oberflächenaktiven Substanzen in den Alveolen beim Atemnotsyndrom noch durch andere Mechanismen beeinflusst wird, müssen weitere Untersuchungen klären. Doch dies hat die vorliegende Arbeit gezeigt: Der P/S-Quotient als empfindlicher Parameter für die Zusammensetzung dieses Surfactantfaktors kann eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Krankheitsverlaufs von Früh- und Neugeborenen mit Atemnotsyndrom übernehmen.

E. Zusammenfassung

1. Die vorliegende Arbeit sollte zeigen, ob der Quotient aus den Konzentrationen der beiden gesättigten Fettsäuren Palmitin- und Stearinsäure mit dem klinischen Verlauf bei beatmeten und prophylaktisch mit Schilddrüsenhormonen behandelten Früh- und Neugeborenen korreliert ist.
2. Palmitin- und Stearinsäure wurden dazu gaschromatographisch nach einer Methode von Kohlschütter und Albani (1977) bestimmt.
3. Früh- und Reifgeborene unterschieden sich signifikant im Schweregrad der ausgebildeten hyalinen Membranen.
4. Dagegen ließ sich kein signifikanter Unterschied der postpartalen P/S-Werte zwischen Früh- und Reifgeborenen feststellen, d.h. keine Abhängigkeit des P/S-Quotienten vom Gestationsalter.
5. Kinder mit schwerer HMD hatten bereits postpartal niedrigere P/S-Werte als solche Patienten ohne oder mit geringgradiger HMD.
6. Die Kinder, die während der Beatmung starben, unterschieden sich in den postpartalen P/S-Quotienten nicht signifikant von den überlebenden. Bei ihnen kam es prä mortal mit der klinischen Verschlechterung (Anstieg von P_{insp} und Fi_{O_2}) zu einem Abfall von P/S. 5 dieser 8 Patienten hatten prä mortal trotz T_3 - und T_4 -Gabe hypothyreote Thyroxinspiegel.
7. Verläufe bei akuten pulmonalen und primär extrapulmonalen Komplikationen zeigten, daß parallel zur Verschlechterung des klinischen Zustandes der P/S-Quotient abfällt. Umgekehrt kam es bei klinischer Besserung nach Intubation wieder zu einem Anstieg von P/S auf Werte > 5 .

Die Ergebnisse der Arbeit wurden im Zusammenhang mit denen anderer Autoren diskutiert.

F. Literaturverzeichnis

Alcindor, L.G., Bereziat, G., Vielh, J.P., Gautray, J.P.: Le rapport de concentration acide palmitique sur acide stearique, indicateur de la maturité pulmonaire foetale. Clin. Chim. Acta 50, 31-34, 1974.

Alexander, G., Gerhardt, T., Bancalari, E.: Hyaline Membrane Disease, Comparison of Continous Negative Pressure and Nasal Positive Airway Pressure in Its Treatment. Amer. J. Dis. Child. 133, 1156-1159, 1979.

Andrews, A.G., Brown, J.B., Jeffery, P.E., Horacek, I.: Amniotic Fluid Palmitic Acid/Stearic Acid Ratios, Lecithin/Sphingomyelin Ratios and Palmitic Acid Concentrations in the Assessment of Fetal Lung Maturity in Diabetic Pregnancies. Brit. J. Obstet. Gynecol. 86, 959-964, 1979.

Avery, M.E. and Mead, J.: Surface Properties in Relation to Atelectasis and Hyaline Membrane Disease. Amer. J. Dis. Child. 97, 517-523, 1959.

Baum, M., Benzer, H., Geyer, A., Mutz, N., Panzer, G.: Surface Properties during Mechanical Ventilation and Their Clinical Estimation. Progr. Resp. Res., Vol. 15, 207-218, Karger (Basel), 1981.

Brand, M., Benes, P., Schönberger, W., Emmrich, P., Werner, M.: Zum Verhalten des Palmitin/Stearinsäure-Quotienten bei langzeitbeatmeten Früh- und Neugeborenen, im Druck.

Caspi, E., Schreyer, P., Weinraub, Z., Lifshitz, Y., Goldberg, M.: Dexamethasone for Prevention of Respiratory Distress Syndrome: Multiple Perinatal Factors. Obstet. Gynecol. 57, 41-47, 1981.

Cuestas, R.A., Lindall, A., Engel, R.R.: Low Thyroid Hormones and Respiratory Distress Syndrome of the Newborn. Studies on Cord Blood. N. Engl. J. Med. 295, 297-302, 1976.

Diedrich, K., Lehmann, F., Krebs, D.: Diagnostic Problems of Surfactant Defects during Birth. Progr. Resp. Res., Vol. 15, 155-167, Karger (Basel), 1981.

Doran, T.A., Ford, J.A., Allen, L.C., Wong, P.Y., Benzie, R.J.: Amniotic Fluid Lecithin/Sphingomyelin Ratio, Palmitic Acid, Palmitic Acid/Stearic Acid Ratio, Total Cortisol, Creatinine, and Percentage of Lipid-positive Cells in Assessment of Fetal Maturity and Fetal Pulmonary Maturity: a Comparison. Amer. J. Obstet. Gynecol. 133, 302-307, 1979.

Dubowitz, L.M.S., Dubowitz, V., Goldberg, C.: Clinical Assessment of Gestational Age in the Newborn Infant. J. Pediatr. 77, 1-10, 1970.

Dudenhausen, S.W.: Clinical Importance of Surfactant Defects in Perinatology. Progr. Resp. Res., Vol. 15, 148-154, Karger (Basel), 1981.

Giedion, A., Haeflinger, H., Dangel, P.: Acute Pulmonary X-Ray Changes in Hyaline Membrane Disease Treated with Artificial Ventilation and Positive End-Expiratory Pressure. Pediatr. Radiol. 1, 145-152, 1975.

Gluck, L., Kulovich, M.V., Eidelman, A.I., Cordero, L., Khazin, A.F.: Biochemical Development of Surface Activity in Mammalian Lung. IV. Pulmonary Lecithin Synthesis in the Human Fetus and Newborn and Etiology of the Respiratory Distress Syndrome. Pediatr. Res. 6, 81-99, 1972.

- Jacobsen, B.B., Peitersen, B., Hummer, L.: Serum Concentrations of Thyrotropin, Thyroid Hormones and Thyroid-Binding Proteins during Acute and Recovery Stages of Idiopathic Respiratory Distress Syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* 68, 257-264, 1979.
- Klein, A.H., Foley, B., Kenny, F.M., Fisher, D.A.: Thyroid Hormone and Thyrotropin Responses to Parturition in Premature Infants with and without the Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* 63, 380-385, 1979.
- Kohlschütter, A. und Albani, M.: Der Palmitinsäure/Stearinsäure-Quotient im Fruchtwasser bei der fetalen Lungenreifediagnostik. Die Vorteile einer vereinfachten gaschromatographischen Analyse. *Z. Geburtsh. und Perinat.* 181, 358-362, 1977.
- Liedtke, B. and Schneider, S.: Combined Glucocorticoid-Fenoterol Treatment in the Prevention of the Respiratory Distress Syndrome. Analysis of Beneficial and Adverse Effects. *Progr. Resp. Res.*, Vol. 15, 297-300, Karger (Basel), 1981.
- Löwenberg, E., Jimenez, L., Martinez, M., Pommier, M.: Effects of Ambroxol (NA 872) on Biochemical Fetal Lung Maturity and Prevention of the Respiratory Distress Syndrome. *Progr. Resp. Res.*, Vol. 15, 240-255, Karger (Basel), 1981.
- Mashiach, S., Barkai, G., Sack, J., Stern, E., Goldman, B., Brish, M., Serr, D.M.: Enhancement of Fetal Lung Maturity by Intra-Amniotic Administration of Thyroid Hormone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 130, 289-293, 1978.

- Morley, C. and Bangham, A.: Use of Surfactant to Prevent Respiratory Distress Syndrome. Progr. Resp. Res., Vol. 15, 261-268, Karger (Basel), 1981.
- Obladen, M. and Gluck, L.: RDS and Tracheal Phospholipid Composition in Twins: Independent of Gestational Age. J. Pediatr. 90, 799-802, 1977.
- Obladen, M.: Factors Influencing Surfactant Composition in the Newborn Infant. Eur. J. Pediatr. 128, 129-143, 1978.
- Redding, R.A. and Pereira, C.: Thyroid Function in Respiratory Distress Syndrome (RDS) of the Newborn. Pediatrics 54, 423-428, 1974.
- Roberton, N.R.C.: Management of Hyaline Membrane Disease. Arch. Dis. Childh. 54, 838-844, 1979.
- Schirar, A., Vielh, J.P., Alcindor, L.G., Gautray, J.P.: Amniotic Fluid Phospholipids and Fatty Acids in Normal Pregnancies. Relation to Gestational Age and Neonatal Condition. Am. J. Obstet. Gynecol. 121, 653-663, 1975.
- Schönberger, W., Grimm, W., Gempp, W., Dinkel, D.: Transient Hypothyroidism Associated with Prematurity, Sepsis and Respiratory Distress. Eur. J. Pediatr. 132, 85-92, 1979.
- Schönberger, W., Grimm, W., Emmrich, P., Gempp, W.: Reduction of Mortality Rate in Premature Infants by Substitution of Thyroid Hormones. Eur. J. Pediatr. 135, 245-253, 1981.
- Schönberger, W.: Der Januskopf des Jodes. Vortrag auf dem 6. pädiatrischen Seminar der Kinderklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, 28. November 1981.

- Shelley, S.A., Kovacevic, M., Paciga, J.E., Balis, J.U.:
Sequential Changes of Surfactant Phosphotidylcholine
in Hyaline-Membrane Disease of the Newborn. N. Engl.
J. Med. 300, 112-116, 1979.
- Wigglesworth, J.S.: Aetiology of Hyaline Membrane Disease.
Arch. Dis. Childh. 54, 835-837, 1979.
- Yoon, J.J., Kohl, S., Harper, R.G.: The Relationship
between Maternal Hypertensive Disease of Pregnancy
and the Incidence of Idiopathic Respiratory Distress
Syndrome. Pediatrics 65, 735-739, 1980.

Lebenslauf

am 24. August 1950 in Frankfurt am Main geboren
1957 Einschulung in Sörga/Kr. Bad Hersfeld
1959 Wechsel zur Eisgrubschule in Mainz
ab 1961 Besuch des Gutenberg-Gymnasiums in Mainz
bis zum Abitur im Juni 1969
nach dem Wehrdienst Immatrikulation im SS 1971
an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
im Fach Biologie
ab WS 1976/77 Studium der Medizin in Mainz
Oktober 1977 Diplomprüfung in Biologie
März 1978 ärztliche Vorprüfung
März 1979 1. Staatsexamen in Medizin
Dezember 1980 Promotion zum Dr. rer. nat.
März 1981 2. Staatsexamen, danach Praktisches Jahr
im Städt. Krankenhaus Kemperhof in Koblenz
April 1982 3. Staatsexamen
ab Juli 1982 Assistenzarzt an der II. Medizinischen
Klinik des Städt. Krankenhauses in Wiesbaden

